

STIC-ILL

4152,839 10/6/27

From: Spivack, Phyllis
Sent: Thursday, June 26, 2003 7:17 PM
To: STIC-ILL
Subject: ILL_Order

Please obtain for S.N. 10/035100:

Glick et al., "Psychopharmacologic treatment strategies for depression, bipolar disorder and schizophrenia", **Ann. Internal Medicine**, (134, No. 1, 47-60) (2001). **I need the exact date of publication.**

Von Degner et al., "New antidepressant drugs: spectrum and clinical relevance of side effects", **Muench. Med. Wochenschr.** (142, No. 49-50, 35-40) (2000). 12/7/00

Zanni et al., "Combined treatment with reboxetine and antipsychotic drugs on amphetamine-induced locomotion and striatal fos expression", **Society for Neuroscience Abstracts**, Vol. 27, No. 2, pp. 2586 (2001). **I need the exact date.**

Thank you.

Phyllis Spivack
1614

308-4703

Neue Antidepressiva.

Mit welchen Nebenwirkungen und Interaktionen müssen Sie rechnen?

VON D. DEGNER, R. GROHMANN, S. BLEICH UND E. RÜTHER

Starke Mundtrockenheit und Gewichtszunahme sind lästige Nebenwirkungen herkömmlicher Trizyklika. Doch die antidepressive Therapie muss nicht immer von unangenehmen Begleiterscheinungen überschattet sein. Die neuen Antidepressiva sind deutlich besser verträglich und zeigen nur geringe Toxizität.

Die Neu- und Weiterentwicklung von Antidepressiva hatte zum Ziel, Substanzen mit hoher Effizienz, aber besserer Verträglichkeit zur Verfügung zu stellen. Es wurden Antidepressiva entwickelt, die nicht wie die klassischen trizyklischen Antidepressiva auf mehrere Neurotransmittersysteme Einfluss nehmen, sondern nur auf spezielle, überwiegend auf das serotonerge bzw. das noradrenerge System.

Die folgende Arbeit gibt einen Überblick über das Spektrum und die klinische Relevanz der Nebenwirkungen von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRI) und selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) sowie weiteren neuen Antidepressiva (Tabelle 1).

Keine anticholinergen Nebenwirkungen

Insgesamt ergibt sich ein deutlich verändertes Nebenwirkungsprofil gegenüber den „klassischen“ trizyklischen Antidepressiva.

Medizinisch relevante Nebenwirkungen, die z. B. mit dem anticholinergen Wirkmechanismus der trizyklischen Antidepressiva zusammenhängen, einschließlich des Augeninnendrucks bei Glaukomdisposition oder Harnverhalt bei Prostatahypertrophie, treten nicht auf. Störungen des Herzreizleitungssystems, wie sie von Trizyklika bekannt sind, fehlen weitgehend [12].

Wegen des Prinzips der Selektivität sind die Nebenwirkungen der neuen Antidepressiva in hohem Maße durch ihren spezifischen Reuptake-Mechanismus gekennzeichnet [9]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind dosisabhängig, d. h. pharmakodynamisch bedingt.

Prof. Dr. med.
E. Rütther
Direktor der Psychiatrischen Klinik der Georg-August-Universität Göttingen



Im Vordergrund stehen gastrointestinale Beschwerden

Als eine Hauptnebenwirkung sind bei den SSRI gastrointestinale Beschwerden mit Nausea bekannt. Diese unerwünschte Wirkung tritt bei SSRI signifikant häufiger auf als bei trizyklischen Antidepressiva (ca. bei 10–30% aller Patienten). Im klinischen Alltag kann diese Nebenwirkung durch eine vorsichtige Aufdosierung vermieden werden. ZNS-Nebenwirkungen unter der Behandlung mit SSRI sind Schlafstörungen (ca. bei 10% der Patienten) sowie Angst- und Unruhezustände. Zerebrale Krampfanfälle sind sehr gering. An extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen ist vor allem Tremor zu beobachten.

ZUSAMMENFASSUNG MMW-Fortschr. Med. 142 (2000), 948–953

Die neuen Antidepressiva der Stoffklassen der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) und selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) sind von der Art, dem Umfang und der klinischen Relevanz unerwünschter Wirkungen als sehr günstig einzuschätzen. Insgesamt sind die neuen Antidepressiva durch eine deutlich bessere Verträglichkeit mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil als die bisherigen trizyklischen Antidepressiva gekennzeichnet. Sie besitzen fast keine anticholinergen

Nebenwirkungen, eine geringe Toxizität und führen zu keiner psychomotorischen bzw. kognitiven Funktionsstörung. Häufigkeit und Ausmaß von gastrointestinalen Nebenwirkungen, ZNS-Nebenwirkungen und Tremor sind gering. Ergebnisse des Arzneimittelüberwachungssystems AMSP bestätigen die Verträglichkeit und die geringe klinische Relevanz von Nebenwirkungen der neuen Substanzgruppen.

Schlüsselwörter:
Neue Antidepressiva – Nebenwirkungen – Verträglichkeit

— Dr. med. D. Degner, Dr. med. S. Bleich, Prof. Dr. med. E. Rütther, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Georg-August-Universität Göttingen (Direktor: Prof. Dr. med. E. Rütther), R. Grohmann, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie u. Psychotherapie der LMU München (Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Möller).

— Eingereicht 8.8.2000 – akzeptiert 16.10.2000.

achten. Häufig kommt es zu vermehrtem Schwitzen. Vorteilhaft ist, dass die neuen Substanzen in der Regel keine Gewichtszunahme induzieren [9, 12].

Für den klinischen Alltag ist wichtig, dass die meisten SSRI keine nennenswerte Sedierung verursachen. Obwohl alle SSRI den Hauptwirkmechanismus der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung aufweisen, gibt es Besonderheiten der einzelnen Substanzen. Das wahrscheinlich klinisch relevanteste Charakteristikum ist die Eliminationshalbwertszeit der Substanzen und ihrer aktiven Metaboliten.

Schwere Nebenwirkungen – eine Seltenheit

Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen ist je nach Stoffklasse z. T. deutlich unterschiedlich (Tabelle 3). Pauschale Angaben zur Häufigkeit sind wegen sehr unterschiedlicher Faktoren in der Beurteilung schwierig [1]. Die Häufigkeit der Nennung unerwünschter Wirkungen ist u. a. vom Erfassungssystem abhängig. Das AMSP-Programm (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) untersucht seit 1993 an derzeit 35 deutschen und schweizerischen Kliniken systematisch alle unter Psychopharmaka auftretenden, schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) mit zurzeit ca. 30 000 überwachten stationären Patienten pro Jahr bei einer Gesamtzahl von ca. 80 000 Patienten bis 1998 [4]. Die Anzahl von schweren UAW-Fällen mit neuen Antidepressiva ist vergleichsweise gering (Tabelle 2).

Insgesamt sind Interaktionsprobleme deutlich geringer als bei den Trizyklika (vermehrte/verminderte Bioverfügbarkeit). Wichtig sind Interaktionspotenziale bei Kombinationsbehandlungen durch Metabolisierung bzw. Hemmung der Isoenzyme von Cytochrom-P-450-abhängigen Monooxygenasen. Das Serotonin-Syndrom stellt ein besonderes Risiko einer Kombinationsbehandlung dar [13].

Neue Antidepressiva machen nicht suizidal

Ein wichtiges Kapitel sind Absetzphänomene, die bei den neuen Antidepressiva meist blande verlaufen [14] und möglicherweise bei Substanzen mit geringer

— WEITER AUF SEITE 38

Tabelle 1

Neue Antidepressiva

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Wirkstoffe	Handelsnamen	Mögliche Nebenwirkungen
Citalopram	Cipramil®, Sepram®	Nausea, Unruhe/Somnolenz, Schwitzen, Diarrhö
Fluoxetin	Fluctin®, Fluoxetin-ratiopharm®	Nausea, Unruhe, Anorexie
Paroxetin	Seroxat®, Tagonis®	Nausea, Benommenheit, sexuelle Dysfunktion
Sertralin	Gladem®, Zoloft®	Nausea, Diarrhö, Tremor, Mundtrockenheit

Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

Venlafaxin	Trevilor®	Nausea, Kopfschmerz, Tachykardie, unter hohen Dosen Blutdruckanstieg
------------	-----------	--

Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

Reboxetin	Edronax®	Mundtrockenheit, Tachykardie, Hypertonie, Harnverhalt, Schlafstörungen
-----------	----------	--

Andere Stoffklassen

Mirtazapin	Remergil®	Müdigkeit, Appetitsteigerung
Nefazodon	Nefadar®	Nausea, Kopfschmerz, Sedation, Mundtrockenheit

Tabelle 2

Anzahl von klinisch schweren UAW

UAW-Raten (klinisch schwere UAW)
AMSP 1993–1998
überwachte Pat. ges.: n = 80622

Medikament	Stichtag (Anwendung)		Gesamt geschätzt (Patienten)	mit UAW* alle Fälle		mit UAW* Med. allein angeschuldigt	
	n	%	n	n	%	n	%
Amitriptylin	999	6,4	5165	63	1,2	40	0,8
Paroxetin	679	4,4	3511	35	1,0	20	0,6
Citalopram	437	2,8	2259	14	0,6	11	0,5
Mirtazapin	287	1,8	1484	13	0,9	13	0,9
Venlafaxin	242	1,6	1251	21	1,7	15	1,2

* wahrscheinlicher Zusammenhang der UAW mit der Medikation

The numbered page(s)
omitted from this article are
advertisements

Tabelle 3

Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

	SSRI			
	Citalopram	Fluoxetin	Paroxetin	Sertralin
Anticholinerge Nebenwirkungen				
Mundtrockenheit	++	++	++	++
Schwitzen	++	+	++	+
ZNS-Nebenwirkungen				
Schlafstörungen	++	++	++	++
Sedierung	++	++	++	++
Erregung, Unruhe	+	++	+	++
Kopfschmerzen	++	++	++	++
Extrapyramidale Nebenwirkungen				
Tremor	+	++	++	++
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen				
Orthostatische Hypotonie/Schwindel	++	++	++	++
Gastrointestinale Nebenwirkungen				
Übelkeit	++	++	++	+++
	SSNRI	SNRI		
	Venlafaxin	Reboxetin		
Anticholinerge Nebenwirkungen				
Mundtrockenheit	++		++	
Schwitzen	++		++	
ZNS-Nebenwirkungen				
Schlafstörungen	++		+++	
Sedierung	+			
Erregung, Unruhe	+			
Kopfschmerzen	++		+	
Extrapyramidale Nebenwirkungen				
Tremor	+			
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen				
Tachykardie	+		+	
Blutdruckerhöhung	+			
Gastrointestinale Nebenwirkungen				
Übelkeit	+++			
	Andere Substanzen			
	Mirtazapin	Nefazodon		
Anticholinerge Nebenwirkungen				
Mundtrockenheit	++		++	
Obstipation	++		++	
ZNS-Nebenwirkungen				
Schlafstörungen	+		+	
Sedierung	+++		++	
Kopfschmerzen	+		++	
Schwäche, Antriebsmangel	++		++	
Extrapyramidale Nebenwirkungen				
Tremor	+			
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen				
Orthostatische Hypotonie/Schwindel	+		++	
Gewichtszunahme (bis zu 2 kg)	++			
Gastrointestinale Nebenwirkungen				
Übelkeit	+		++	
Häufigkeit: + über 2%				
++ über 10%				
+++ über 30%				
(modifiziert nach [1])				

Eliminationshalbwertszeit verstärkt sind [6, 14]. Vorübergehend wurde diskutiert, ob SSRI eine suizidalitätsverstärkende bzw. -auslösende Wirkung haben. Mit metaanalytischen Untersuchungen der Daten konnte gezeigt werden, dass dies nicht der Fall ist [5].

Von großer Bedeutung ist, dass die neuen Antidepressiva auch im Falle der Überdosierung kaum eine letale Toxizität zeigen. Angesichts der Tatsache, dass die verordneten Antidepressiva von Patienten mit Depression als Suizidmittel eingesetzt werden, ist dies ein wichtiger Gesichtspunkt im Vergleich zu den Trizyklika.

Zu seltenen Nebenwirkungen gehören bei den SSRI sexuelle Dysfunktion [7, 11] und bei den SNRI Exantheme. In geringem Maß kann es zu Störungen der Blutgerinnung bei SSRI kommen [3]. Für Schwangerschaft – insbesondere über ein teratotoxisches Risiko – und Stillzeit liegen noch keine sicheren Daten vor [2].

FAZIT

Neue Antidepressiva:

- Nebenwirkungen sind in der Regel geringer als bei trizyklischen Antidepressiva
- Auftreten überwiegend gastrointestinaler Beschwerden
- Meist „schlafneutral“, hier aber Unterschiede
- Eher Gewichtsabnahme
- Eher geringe Interaktionen mit anderen Psychopharmaka
- Geringe Toxizität
- Geringe, aber vorhandene Absetzphänomene
- Kein Suchtpotenzial
- Insgesamt positive Nutzen-Risiko-Bilanz

Einsatz auch bei Risikopatienten

Wegen des geringen Nebenwirkungsspektrums dürfte die Compliance hinsichtlich einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme durch den Patienten damit günstiger als bei Trizyklika sein [8]. In der Regel weisen die neuen Antidepressiva ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf und sind damit unter dem Aspekt einer nebenwirkungsgeleiteten Indikationsstellung für die Akutbehandlung und die prophylaktische Langzeitbehandlung von

— WEITER AUF SEITE 40

The numbered page(s)
omitted from this article are
advertisements

Tabelle 4

Wechselwirkungen SSRI mit anderen Medikamenten

Medikamentenklasse	Beispiele	Effekt
Psychopharmaka		
Antidepressiva:		
Trizyklische Antidepressiva, andere Antidepressiva	Amitriptylin, Desipramin, Imipramin	Anstieg der Plasmaspiegel der trizyklischen Antidepressiva bei Fluoxetin, Sertralin und Paroxetin durch Verdrängung aus der Plasma-Eiweiß-Bindung an und durch Inhibition des oxidativen Metabolismus.
	Clomipramin	Verstärkte serotonerge Wirkungen
Irreversibler MAO-Hemmer	Tranylcypromin	In Kombination mit irreversiblen MAO-Hemmern kann es zu einem Serotonin-Syndrom kommen
Benzodiazepine	Alprazolam, Diazepam, Bromazepam	Erhöhte Plasmaspiegel von Alprazolam, Diazepam und Bromazepam (Abbauhemmung). Bei Kombination mit Sertralin ist die Clearance von Diazepam um etwa 13% vermindert
Lithium		Verstärkte serotonerge Wirkungen; Veränderungen der Lithium-Blutspiegel und der Lithium-Clearance möglich. Bei Fluoxetin verstärkte Neurotoxizität und Krampfanfälle möglich. Tremor und Übelkeit in Kombination mit Sertralin und Paroxetin
Neuroleptika	Haloperidol, Clozapin	Der Plasmaspiegel von Neuroleptika kann ansteigen. (z. B. bei Kombination von Clozapin mit Fluoxetin 76%iger Anstieg des Fluoxetins)
Internistische Medikamente		
Antibiotika	Erythromycin, Clarithromycin	Anstieg des Citalopram-Plasmaspiegels (Abbauhemmung via CYP3A4); in Einzelfällen erhöhter Fluoxetinspiegel mit deliranten Symptomen
Betablocker	Propranolol, Metoprolol	Additive Wirkungsverstärkung, Synkopen, Bradykardie, Antriebsmangel
Digoxin		Bei Kombination mit Paroxetin kann der Plasmaspiegel von Digoxin um etwa 18% sinken
Dihydroergotamin		Verstärkte serotonerge Wirkungen bei intravenöser Zufuhr (Kontraindikation!); orale oder subkutane Gabe unter Beobachtung
Kalziumantagonisten	Nifedipin, Verapamil	Verstärkung der Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Flushsyndrom, Ödeme) wegen gestörter Clearance der Kalziumantagonisten

vorrangigem Interesse. Auch bei Risikopatienten, also Patienten mit internistischen Erkrankungen und internistischen Medikationen, besonders im gerontopsychiatrischen Bereich, finden die neuen Antidepressiva eine bevorzugte Anwendung (Tabelle 4) [10].

Summary: New Antidepressant Drugs: Spectrum and Clinical Relevance of Side Effects

The new antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), selective serotonin

noradrenalin reuptake inhibitors (SNRI) and selective noradrenalin reuptake inhibitors (SNRI) have few clinically relevant side effects. Overall, the new antidepressants are better tolerated and cause fewer side effects than the classical tricyclic antidepressants (TCA). They have virtually no anticholinergic effects, a low level of toxicity, and produce no psychomotoric or cognitive impairment. Both the frequency and severity of gastrointestinal and CNS side effects, as well as tremor, are low. The results of the drug safety program (AMSP) confirm the good tolerability and low clinical side effects of these new substances.

Keywords: New antidepressants – side effects – tolerability

Literatur beim Verfasser

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. E. Rüther,
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Georg-August-Universität
Göttingen, v. Sieb. Id-Str. 5,
D-37075 Göttingen

Spivack, Phyllis

Subject: FW: MMW-Fortschritte der medizin - publication date

-----Original Message-----

From: Delaval, Jan
Sent: Wednesday, July 02, 2003 6:08 AM
To: Spivack, Phyllis
Subject: FW: MMW-Fortschritte der medizin - publication date

-----Original Message-----

From: Reissmann@Urban-Vogel.de [mailto:Reissmann@Urban-Vogel.de]
Sent: Wednesday, July 02, 2003 5:30 AM
To: Delaval, Jan
Subject: MMW-Fortschritte der medizin

Dear Ms. Delaval,
thank you for your question. The hardcopy publication date was Dec. 7, 2000
an the correct citation is: MMW-Fortschr.Med. 142 (2000), 948-953. This
publication was not available via internet.
Cordially

Angelika Reissmann

MMW-Fortschritte der Medizin
Verlag Urban & Vogel
Neumarkter Str. 43
81673 München
Tel. 089-4372-1422
Fax. 089.4372-1420
Besuchen Sie auch unsere Homepage
<http://www.mmw.de>

> -----

> Von: Einecke, Dirk, UV/VW6
> Gesendet: Mittwoch, 2. Juli 2003 9:59 Uhr
> An: Reißmann, Angelika, UV/VW6
> Betreff: WG: Feedback von der MMW-Website

>

> -----

> Von: info@mmw.de
> Gesendet: Dienstag, 1. Juli 2003 20:48 Uhr
> An: Manhart, Reinhold, UV/VW6
> Cc: Klenke, Theodor, UV/VW6
> Betreff: Feedback von der MMW-Website

>

>

>

> Diese Nachricht wurde automatisch von der MMW-Website generiert.

>

> Datum: 01.07.2003

>

>

> -----

> Problem/Frage:

> -----